

Abstract and Partial Translation of JP-A-10-295777

(11) Publication number : 10-295777

(43) Date of publication of application : 10.11.1998

-----  
(51) Int.Cl. A61J 1/05

A61K 9/08

A61K 31/42

A61K 31/505

-----  
(21) Application number : 09-109972 (71) Applicant : TAISHO PHARMACEUT  
CO LTD

(22) Date of filing : 28.04.1997 (72) Inventor : OTSUKI TOMOHIRO  
EGAMI FUMIYASU  
KOUCHI SHIGEO  
KAGAWA MAYUMI

-----  
(54) STABLE ANTIBIOTIC OPHTHALMIC SOLUTION

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a stable ophthalmic solution by improving the light resistance of an ophthalmic solution which contains a light-unstable sulfanilamide (sulfamethoxazole, sulfamethoxazole sodium, sulfisomidine sodium, sulfisoxazole).

SOLUTION: An ophthalmic solution containing a sulfanilamide such as sulfamethoxazole, sulfamethoxazole sodium, sulfisomidine sodium, or sulfisoxazole is filled in an ophthalmic solution bottle which is colored in dark brown or is made of a material in which an ultraviolet cutting agent with transmittance of below 20% for 450 nm wavelength and below 10% for 350 nm wavelength is kneaded.

[Claims]

[Claim 1]

An eye drop, characterized in that an eye drop solution containing a sulfa drug is filled in an eye drop container which has been colored dark brown or mixed and kneaded with a UV-cut agent.

[Claim 2]

An eye drop, characterized in that an eye drop solution containing a sulfa drug is filled in an eye drop container covered with a film which has been colored dark brown or mixed and kneaded with a UV-cut agent for shielding light as an outer package of the eye drop container.

[Claim 3]

The eye drop according to claim 1 or 2, characterized in that the sulfa drug is sulfamethoxazole, sodium sulfamethoxazole, sodium sulfisomidine or sulfisoxazole.

[Claim 4]

The eye drop according to any one of claims 1 to 3, characterized in that the light transmittance of the container which has been colored dark brown or mixed and kneaded with a UV-cut agent is 20% or less at a wavelength of 450 nm and 10% or less at a wavelength of 350 nm.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Technical Field to which the Invention Belongs]

The present invention relates to an eye drop. More particularly, it relates to an eye drop capable of providing an eye drop containing a sulfa drug (sulfamethoxazole, sodium sulfamethoxazole, sodium sulfisomidine or sulfisoxazole) which is unstable to light in a stable state by filling it in an eye drop container which has been colored dark brown or mixed and kneaded with a UV-cut agent.

[0002]

[Prior Art]

It has been reported by Matsuda et al. that a preparation using a sulfa drug is unstable such that it changes its color due to light and the like (Chem. Pharm. Bull, 26(9) 2649-2656 (1978)), and a method of shielding light has been demanded.

[0003]

On the other hand, it is stipulated by the Japanese Pharmacopoeia that an eye drop container has a transparency sufficient to visually detect foreign substances in the content fluid from the aspect of the

quality assurance of the eye drop.

[0004]

Accordingly, for the eye drop containing a sulfa drug, a container which has been colored dark brown such that foreign substances can be visually detected is used, and it is available in the market in such a form that the container is put in a paper box or an opaque vinyl bag, so-called a portable bag, for the purpose of storing it under light shielding conditions.

[0005]

The light resistance of the eye drop after it is purchased by a consumer depends only on the consumer's caution, and its stability cannot be secured.

[0006]

[Problems that the Invention is to Solve]

That is, the light resistance of the eye drop after it is purchased by a consumer depends only on the consumer's caution, and its stability cannot be secured.

[0007]

An object of the present invention is to improve the light resistance of an eye drop containing a sulfa drug (sulfamethoxazole, sodium sulfamethoxazole, sodium sulfisomidine or sulfisoxazole) which is unstable to light and to provide the eye drop in a more stable state.

[0008]

[Means for Solving the Problems]

The present inventors conducted studies on means for achieving the above object, and as a result, they succeeded in obtaining an eye drop containing a sulfa drug in which the sulfa drug is stable by using a container or a package form capable of shielding light at a wavelength of 450 nm or less. Further, this eye drop container or package form keeps a transparency sufficient to visually detect the presence or absence of foreign substances in the content fluid. Further, the present inventors found that by mixing and kneading a UV-cut agent in a dark brown container, a synergistic effect on the stability of a sulfa drug can be exhibited.

[0009]

That is, the present invention is directed to an eye drop,

characterized in that an eye drop solution containing a sulfa drug is filled in an eye drop container which has been colored dark brown or mixed and kneaded with a UV-cut agent.

[0010]

In the invention, the sulfa drug is preferably sulfamethoxazole, sodium sulfamethoxazole, sodium sulfisomidine or sulfisoxazole.

[0011]

Further, it is also possible to use a film of polypropylene or the like which has been colored dark brown or mixed and kneaded with a UV-cut agent for shielding light as an outer package film of the eye drop.

[0012]

Further, the light transmittance of the container or the film applied to the outside of the container each of which has been colored dark brown or mixed and kneaded with a UV-cut agent is 20% or less at a wavelength of 450 nm and 10% or less at a wavelength of 350 nm.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-295777

(43) 公開日 平成10年(1998)11月10日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

識別記号

F I

A61J 1/05

A61J 1/00

313

A

A61K 9/08

ABL

A61K 9/08

ABL

V

31/42

ADZ

31/42

ADZ

31/505

31/505

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号

特願平9-109972

(22) 出願日

平成9年(1997)4月28日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 大槻 智宏

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 江上 文庸

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 古内 茂雄

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定な抗菌点眼剤

(57) 【要約】

【目的】 光に不安定なサルファ剤（スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフィソミジンナトリウム、スルフィソキサゾール）を配合する点眼剤の耐光性を向上し、より安定な状態で提供する

【構成】 スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフィソミジンナトリウムまたはスルフィソキサゾールなどのサルファ剤を含有する点眼液を茶褐色の着色または紫外線カット剤を練合した光の透過率が、波長450nmにおいて20%以下、かつ350nmにおいて10%以下である点眼容器に充填することを特徴とする点眼剤。

**【特許請求の範囲】**

【請求項 1】サルファ剤を含有する点眼液を茶褐色の着色または紫外線カット剤を練合した点眼容器に充填することを特徴とする点眼剤。

【請求項 2】サルファ剤を含有する点眼液を点眼容器の外装に、光を遮断する茶褐色の着色または紫外線カット剤を練合したフィルムで覆った点眼容器に充填することを特徴とする点眼剤。

【請求項 3】サルファ剤がスルファメトキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフイソミジンナトリウムまたはスルフイソキサゾールであることを特徴とする請求項 1 記載または請求項 2 の点眼剤。

【請求項 4】茶褐色の着色または紫外線カット剤を練合した容器の光の透過率が、波長 4 5 0 n m において 2 0 % 以下、かつ 3 5 0 n m において 1 0 % 以下であることを特徴とする請求項 1 から 3 記載の点眼剤。

**【発明の詳細な説明】****【0 0 0 1】**

【発明の属する技術分野】本発明は、点眼剤に関する。更に詳しくは、光に不安定なサルファ剤（スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフイソミジンナトリウム、スルフイソキサゾール）を配合する点眼剤を、茶褐色の着色または紫外線カット剤を練合した点眼容器に充填することにより安定な状態で提供することを可能にした点眼剤に関する。

**【0 0 0 2】**

【従来の技術】サルファ剤を用いた製剤が光による変色等で不安定であることは松田ら（Chem, Pharm, Bull, 26 (9) 2649-2656 (1978)）によって報告されており、光の遮断方法が要求されていた。

【0 0 0 3】一方、点眼剤容器は点眼剤の品質保証の面で、内容液の異物を観察するのに差し支えない程度の透明性のあることが日本薬局方に義務づけられている。

【0 0 0 4】そこで、サルファ剤を配合した点眼剤では、異物が観察できる程度の茶褐色の容器を用い、遮光して保管する目的で紙箱や不透明なビニール製の袋、いわゆる携帯袋に入れた形態で市販されている。

【0 0 0 5】消費者が購入した後の耐光性については消費者の注意に頼る以外なく、その安定性が保証されるものではない。

**【0 0 0 6】**

【発明が解決しようとする課題】すなわち、消費者が購入した後の耐光性については消費者の注意に頼る以外なく、その安定性が保証されるものではない。

【0 0 0 7】本発明は、光に不安定なサルファ剤（スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフイソミジンナトリウム、スルフイソキサゾール）を配合する点眼剤の耐光性を向上し、より安定な状態で提供することを目的とする。

**【0 0 0 8】**

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前述の目的を達成する手段について検討を重ねた結果、サルファ剤を配合する点眼剤において、波長 4 5 0 n m 以下の光を遮断する容器・包装形態を用いることによって、サルファ剤の安定な点眼剤を得ることに成功した。さらに、この点眼容器・包装形態は内容液の異物の有無を観察するのに支障のない透明性を保っている。さらに、本発明者らは、茶褐色の色調の容器に、紫外線カット剤を練合することにより、サルファ剤の安定性に相乗の効果を有するを見出した。

【0 0 0 9】すなわち本発明は、サルファ剤を含有する点眼液を茶褐色の着色または紫外線カット剤を練合した点眼容器に充填することを特徴とする点眼剤である。

【0 0 1 0】本発明において、サルファ剤がスルファメトキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフイソミジンナトリウムまたはスルフイソキサゾールであることが好ましい。

【0 0 1 1】さらに、点眼剤の外装フィルムに、光を遮断する茶褐色の着色または紫外線カット剤を練合したポリプロピレン他のフィルムを使用することも可能である。

【0 0 1 2】また、茶褐色の着色または紫外線カット剤を練合した容器または容器の外側に施したフィルムの光の透過率が、波長 4 5 0 n m において 2 0 % 以下、かつ 3 5 0 n m において 1 0 % 以下であることが好ましい。

【0 0 1 3】特に点眼剤の容器の容量が 2 0 m L 以下である場合、容器に光を遮断する茶褐色の着色または紫外線カット剤を練合したポリエチレンナフタレート（以下 P E N と略す）製の容器を用いることが好ましく、点眼剤の容器の容量が 1 m L 以下である場合、光を遮断する茶褐色の着色または紫外線カット剤を練合したポリエチレンである容器を用いることが好ましい。

【0 0 1 4】本発明で用いる容器は、1 ~ 2 0 m L 以下の容器では、従来のポリエチレンテレフタレートからポリエチレンナフタレートを用いることにより、変色等を抑制する等の安定性を向上させることができる。

【0 0 1 5】また、従来 1 m L 以下の容器では、ポリエチレンを用いており、この容器は、従来の 1 0 ~ 1 5 m L の容器に比較し、液の少量化、容器の材質及び厚みの影響で内容液が光の影響を受けやすくなっているが、ポリエチレン容器に茶褐色の着色または紫外線カット剤を練合し、更にこの容器の外装フィルムに茶褐色の着色または紫外線カット剤を配合することにより、変色等を抑制する等の安定性を向上させることができる。

**【0 0 1 6】**

【発明の効果】本発明の目的は、光に不安定なサルファ剤（スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフイソミジンナトリウム、スルフイソキサゾール）を配合する点眼剤を、より安定な状態で提供することができる。

## 【0017】

【実施例】以下、実施例及び試験例に基づいて本発明をさらに詳細に説明する。

## 【0018】実施例 1

サルファ剤 4000mg を精製水に溶解し、これにグリチルリチン酸二カリウムを 100mg、ホウ砂を適量溶解し、pH 8.4 に調製した。この水溶液を精製水で全量 100mL とし、0.22 $\mu$ m メンブランフィルターで濾過後、容器に充填し、施栓して点眼剤とした。

## 【0019】試験例 1

点眼液を①無色ポリエチレンテレフタレート (PET) 容器 (14mL)、②茶褐色ポリエチレンテレフタレ-

ト (PET) 容器 (14mL)、③無色ポリエチレンナフタレート (PEN) 容器 (14mL)、④茶褐色ポリエチレンナフタレート (PEN) 容器 (14mL) に充填し、1000ルクス光の照射試験及び太陽光曝露試験を行った。ポリエチレンナフタレートは、ポリエチレンテレフタレートと比較し、紫外線カット効果を有している容器である。

【0020】本試験の評価は、内容液の茶褐色変色を 400nm の吸光度の値の程度で評価した。

## 【0021】

## 【表 1】

容器No	容器	照射期間 [月]			無色 PET の耐光性を 1 としたときの、他の容器の耐光性 *
		0	1	2	
①	無色 PET	0.007	0.413	0.940	1
②	茶褐色 PET	0.007	0.087	0.266	3.5
③	無色 PEN	0.007	0.183	0.596	1.6
④	茶褐色 PEN	0.007	0.021	0.090	10.4

【0022】\* 1000ルクス光照射 2ヶ月時の無色 PET の 400nm の吸光度の値 (0.940) を、各容器の 2ヶ月時の 400nm の吸光度の値で割って算出した。

## 【0023】

## 【表 2】

容器No	容器	曝露期間 [日]			無色 PET の耐光性を 1 としたときの、他の容器の耐光性 *
		0	3	7	
①	無色 PET	0.007	0.581	1.243	1
②	茶褐色 PET	0.007	0.204	0.468	2.7
③	無色 PEN	0.007	0.119	0.351	3.5
④	茶褐色 PEN	0.007	0.040	0.096	12.9

【0024】\* 窓際太陽光曝露 7日時の無色 PET の 400nm の吸光度の値 (1.243) を、各容器の 7日時の 400nm の吸光度の値で割って算出した。

【0025】その結果、耐光性に関して茶褐色ポリエチレンナフタレート容器が優れていた。

## 【0026】試験例 2

点眼液を①茶褐色ポリエチレンテレフタレート (PET) 容器 (14mL)、②茶褐色ポリエチレン (ポリエチ)

容器 (14mL)、③茶褐色ポリエチレン (ポリエチ) 容器 (1mL) に充填し、1000ルクス光の照射試験を行った。

【0027】本試験の評価は、内容液の茶褐色変色を 400nm の吸光度の値の程度で評価した。

## 【0028】

## 【表 3】

容器No	容器	照射期間 [日]			茶褐色 PET の耐光性を 1 としたときの、他の茶褐色ポリエチの耐光性 *
		0	15	30	
①	茶褐色 PET	0.007	0.045	0.087	1
②	茶褐色ポリエチ	0.007	0.420	0.810	0.1

【0029】\* 1000ルクス光照射 30日時の茶褐色 PET の 400nm の吸光度の値 (0.087) を、茶褐色ポリエチ容器の 30日時の 400nm の吸光度の値で割って算出した。

【0030】その結果、茶褐色ポリエチレン容器 (1mL) は茶褐色ポリエチレンテレフタレート容器 (14mL) に比べ、耐光性に劣り、光の影響を受けやすく、内容液の変色が大きいことが確認された。

## 【0031】試験例 3

点眼液を①茶褐色ポリエチレン容器 (1mL) に充填し、②①に茶褐色ポリプロピレンのフィルムを施したもの、③①に無色の紫外線カット (UVカット) 剤練合ポリプロピレンのフィルムを施したもの、④①に茶褐色の紫外線カット (UVカット) 剤練合ポリプロピレンのフィルムを施したものを、1000ルクス光の照射試験及び太陽光曝露試験を行った。なお、茶褐色の紫外線カッ

ト (UVカット) 剤練合ポリプロピレンのフィルムは、波  
長 450nm の透過率が 20% 以下、かつ 350nm の  
透過率が 10% 以下であるものを使用した。

【0032】

【表4】

包装形態 No	フィルム	照射期間 [月]			フィルムなしの耐光性を 1としたときの、他のフ ィルムの耐光性*
		0	1	2	
①	なし	0.007	0.810	1.163	1
②	茶褐色	0.007	0.519	0.790	1.5
③	UVカット	0.007	0.060	0.115	10.1
④	茶褐色+UVカット	0.007	0.023	0.039	29.8

【0033】\*1000ルクス光照射2ヶ月時のフィル  
ムなしの400nmの吸光度の値 (1.163) を、各フィルム2  
ヶ月時の400nmの吸光度の値で割って算出した。

【0034】

【表5】

包装形態 No	フィルム	曝露期間 [日]			フィルムなしの耐光性を 1としたときの、他のフ ィルムの耐光性*
		0	7	21	
①	なし	0.007	0.691	1.292	1
②	茶褐色	0.007	0.460	0.856	1.5
③	UVカット	0.007	0.246	0.555	2.3
④	茶褐色+UVカット	0.007	0.047	0.127	10.2

【0035】\*窓際太陽光曝露21日時のフィルムなし  
の400nmの吸光度の値 (1.292) を、各フィルムの21日  
時の400nmの吸光度の値で割って算出した。

ポリプロピレンのフィルムを施したものは、無色の紫外  
線カット (UVカット) 剤練合ポリプロピレンのフィル  
ム、茶褐色ポリプロピレンのフィルムを施したものに比  
較し、耐光性に相乗の効果を示した。

【0036】茶褐色の紫外線カット (UVカット) 剤練合

フロントページの続き

(72)発明者 加川 真由美  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内